

ASPECTOS ATUAIS SOBRE NOVOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Jader Manoel do Nascimento, Juliana Salgado Coelho Cotrin, Maria Clara Simões Giovaneli Mendonça, Leandro José Raniero, Emilia Angela Lo Schiavo Arisawa.

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-00 - São José dos Campos-SP, Brasil, jadermanumic2016@gmail.com; julianasalgadocoelho@gmail.com; mcsgm-11@hotmail.com; Iraniero@univap.br; mirela@univap.br.

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) tem sido definido com alteração no neurodesenvolvimento caracterizada por persistentes prejuízos na interação e comunicação social, associado a comportamentos estereotipados e repetitivos. Seu diagnóstico é clínico, baseado nos sintomas comportamentais. O presente estudo objetivou analisar pesquisas científicas sobre novos métodos de diagnóstico do TEA. Foram revisados artigos científicos, publicados em sites *online* entre 2018 e 2023, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, com os descritores “Neurodevelopment”, “Diagnosis” e “Disorder”. Foram selecionadas 13 publicações que ressaltaram a influência do TEA no desenvolvimento neurológico e comportamental de crianças, incluindo pesquisas sobre desregulação transcriptômica, envolvimento de proteínas centrossomas, distúrbios neuropsiquiátricos associados, genes de risco, padrões de “*splicing*” genético e indicadores comportamentais precoces do TEA. Conclui-se que as pesquisas por novos métodos de diagnóstico do TEA apontaram a necessidade de maiores investimentos, visando estabelecer um protocolo diagnóstico direto, objetivo e confiável.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista; Diagnóstico; Neurodesenvolvimento.

Área de Concentração: Ciências da Saúde: Biomedicina.

Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) tem sido definido com uma alteração no neurodesenvolvimento caracterizado por persistentes prejuízos na interação e comunicação social, associado a comportamentos estereotipados e repetitivos. Seu diagnóstico é clínico e baseado nos sintomas comportamentais dos domínios sensorial, social e motor (Canu *et al.*, 2021).

O funcionamento motor inadequado, durante o diagnóstico, envolve a avaliação qualitativa dos comportamentos estereotipados e repetitivos enquanto que métodos quantitativos, menos abordados, buscariam classificar a frequência desses movimentos corporais característicos de crianças com TEA (Raya *et al.*, 2020).

A idade tardia do diagnóstico final do TEA, somada ao longo período em que se iniciam as primeiras preocupações dos pais, representam uma perda crítica de oportunidades de tratamento e comprometem as chances de um melhor resultado a longo prazo (García *et al.*, 2021).

Dessa forma, o presente estudo tem por objetivo analisar, por meio de revisão de literatura atualizada, estudos que abordem pesquisas científicas e novos métodos de diagnóstico relativos ao TEA.

Metodologia

O presente estudo foi desenvolvido por meio de busca nos sites científicos *online* “Publish Medliner” (PubMed) e “SciELO”, durante os meses de Janeiro a Dezembro de 2023, utilizando as palavras-chave “Neurodevelopment”, “Diagnosis” e “Disorder”. Foram selecionados artigos científicos publicados entre 2018 e 2023, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

Resultados

Após análise criteriosa dos artigos encontrados, foram selecionadas 13 publicações, organizadas em um quadro que aborda os principais pontos de cada estudo, de forma a permitir maior compreensão do conteúdo, conforme observado na Tabela 1, a seguir.

Tabela 1 – Caracterização dos artigos selecionados para o estudo

Título, Autores e ano de publicação	Objetivo	Metodologia	Conclusão
Neurodevelopmental disorders: 2023 update Carriba P., Lorenzón N. e Dierssen M., 2023.	Investigar as novas coleções de descobertas mais relevantes em distúrbios do neurodesenvolvimento	Revisão da literatura	Observou-se associação patológica entre TEA e os demais conjuntos de dados analisados, sugerindo envolvimento pancelular de proteínas centrossomas em sua etiologia. É frequente o desenvolvimento distúrbios neuropsiquiátricos associados ao complexo da esclerose tuberosa, que incluem deficiência intelectual (DI), transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), agressividade, dificuldades de comunicação e interação social (TEA), epilepsia, convulsões e condições psiquiátricas.
Breastfeeding is not a risk factor for clinical severity in Autism spectrum disorder in children from the ELENA cohort. Peries M., Duhr F. Picot MC., 2023.	Investigar a associação entre o início da amamentação e a gravidade da apresentação clínica no TEA, e também da duração da amamentação e a gravidade da apresentação clínica no TEA	Ensaio clínico	As crianças com TEA que foram amamentadas apresentaram melhores habilidades de vida diária e tenderam a ter melhores habilidades de comunicação do que aquelas que não foram amamentadas. Não foi observada associação entre o início da amamentação e a gravidade dos sintomas do TEA, embora os resultados não apoiem efeito protetor da amamentação no QI de crianças com TEA. Da mesma forma, não ficou evidenciada associação positiva entre duração da amamentação e QI na população de crianças com TEA estudada.
Survey for caregivers of people in the autism spectrum in Chile: first concerns, age of diagnosis and clinical characteristics García R. <i>et al.</i> , 2021.	Conhecer as características demográficas e clínicas, as primeiras preocupações dos seus cuidadores e a idade do diagnóstico das pessoas com TEA.	Ensaio Clínico	A idade tardia do diagnóstico do TEA é a grande lacuna entre a idade das primeiras preocupações e o diagnóstico, e representam uma perda crítica de oportunidades de tratamento, e comprometendo as chances de melhor resultado a longo prazo.
Are all parental experiences equal? Cluster analysis of salivary cortisol and perception of parental stress in mothers of children with autism spectrum disorder Fecteau S. M. <i>et al.</i> , 2023	Avaliar os efeitos potenciais do cão de serviço em famílias de crianças em idade escolar com diagnóstico de TEA, onde o exame de diferenças entre grupos foi a abordagem primária.	Ensaio clínico	As mães perceberam o estresse parental como normal, mostrando padrão plano de regulação do cortisol, e que a idade da criança no momento do diagnóstico previa pouco mais de 10% de variação. A combinação de variáveis fisiológicas e psicológicas ofereceu uma experiência única e a oportunidade de matizar a descrição do estresse vivenciado por mães de crianças autistas. Surgiram quatro grupos distintos, dois em cada grupo experimental e de controle em lista de espera.
Título, Autores e ano de publicação	Objetivo	Metodologia	Conclusão

Early non-social behavioral indicators of autism spectrum disorder (ASD) in siblings at elevated likelihood for ASD: a systematic review. Canu D. <i>et al.</i> , 2021.	Identificar indicadores comportamentais não sociais precoces que predizem TEA.	Revisão sistemática	Nenhuma conclusão final no domínio sensorial, foi obtida pela heterogeneidade dos subcomponentes sensoriais avaliados nos estudos. Da mesma forma, os estudos mencionados sobre temperamento, precisam ser confirmados. Além disso, a presente revisão refutou o bem documentado déficit no processamento de estímulos sociais no TEA. Consequentemente, mais pesquisas são necessárias para aprofundar modelos teóricos alternativos. Finalmente, nenhuma conclusão sobre o comportamento lúdico atípico precoce pôde ser alcançada.
Gastrointestinal, nutritional, endocrine, and microbiota conditions in autism spectrum disorder. Loyacono N. <i>et al.</i> , 2020.	Verificar a prática médica e incluir a avaliação, testes, diagnósticos e tratamento de coexistência condições médicas coexistentes ao TEA.	Revisão de literatura	Observaram a importância do diagnóstico e tratamento adequados de condições médicas coexistentes no diagnóstico de TEA e do tempo necessário para proporcionar boa qualidade de vida aos pacientes e às suas famílias. Sublinha a necessidade de considerar cuidadosamente as contribuições dos pais em relação à assistência médica dos pacientes.
Early Detection, Diagnosis and Intervention Services for Young Children with Autism Spectrum Disorder in the European Union (ASDEU): Family and Professional Perspectives. Bejarano-Martín Á. <i>et al.</i> , 2020.	Objetivos: (a) identificar os tipos de serviços recebidos por crianças com TEA na Europa; (b) examinar o grau de satisfação das famílias e dos profissionais com serviços em toda a Europa; (c) explorar variações na idade em detecção, diagnóstico e intervenção e atrasos no acesso serviços, conforme relatado pelos pais e profissionais; e (d) identificar as variáveis que predizem a satisfação com o serviço em ambos os grupos.	Ensaio Clínico	Em particular, as famílias de crianças com TEA relataram menor satisfação com os serviços em crianças de idades mais avançadas e atrasos mais longos no acesso aos serviços do que aos profissionais que trabalham rotineiramente com crianças com TEA. Apesar disso, os resultados sugerem que, tanto nas famílias e profissionais, a maior satisfação com os serviços está associada a baixas idades de detecção e diagnóstico, pois permite que a intervenção comece mais cedo.
Machine Learning and Virtual Reality on Body Movements' Behaviors to Classify Children with Autism Spectrum Disorder. Raya M. A. <i>et al.</i> , 2020.	Investigar se os métodos de aprendizado da máquina em características de movimento e frequência poderiam ser úteis para discriminar crianças com TEA de crianças com sintomas típicos.	Ensaio clínico	O presente estudo representa a primeira tentativa de discriminar crianças com TEA de crianças com neurodesenvolvimento típico usando parâmetros de movimentos corporais de uma imitação de VR tarefa (realidade virtual) e aprendizado de máquina. Os valores preditivos significativos da nossa abordagem de classificação podem ser valiosos para apoiar o diagnóstico de TEA, bem como o uso de métodos mais objetivos e tarefas ecológicas auxiliado por VR (realidade virtual) juntamente com avaliação tradicional.

Título, Autores e ano de publicação	Objetivo	Metodologia	Conclusão
-------------------------------------	----------	-------------	-----------

Microbiome and psychiatry: autism as an example. Marijnissen G. <i>et al.</i> , 2019.	Dar uma visão geral do conhecimento atual sobre a relação entre microbioma, comportamento e transtornos psiquiátricos em geral, e autismo em particular.	Ensaio clínico	É muito cedo para fazer afirmações definitivas sobre as possibilidades de diagnóstico e terapia voltadas ao microbioma nos transtornos psiquiátricos. O modo como a microbiota desempenha papel crucial na homeostase bioquímica do hospedeiro está se tornando cada vez mais claro.
Altered spinogenesis in iPSC-derived cortical neurons from patients with autism carrying de novo SHANK3 mutations. Gouder L. <i>et al.</i> , 2019.	Analisar os neurônios corticais piramidais derivados de células-tronco pluripotentes induzidas de quatro pacientes com TEA portadores de mutações truncadas no SHANK3.	Ensaio clínico	Os resultados obtidos em neurônios derivados das células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC) de quatro pacientes independentes com transtorno do espectro autista (TEA) e deficiência intelectual (DI) apoiam totalmente o papel deletério das mutações SHANK3 na densidade e morfologia dos dendritos no contexto genético do paciente.
Interaction of glutathione S-transferase polymorphisms and tobacco smoking during pregnancy in susceptibility to autism spectrum disorders. Mandic-Maravic V <i>et al.</i> , 2019.	Investigar o papel potencial de polimorfismo comum nos genes da glutathione transferase A1, M1, T1 e P1 na suscetibilidade ao TEA.	Ensaio clínico	A expressão polimórfica das glutathione S-transferases podem influenciar a suscetibilidade individual ao TEA, especialmente considerando as diferentes interações gene-ambiente específicas do estresse oxidativo.
Children With Autism Spectrum Disorder With Regression Exhibit a Different Profile in Plasma Cytokines and Adhesion Molecules Compared to Children Without Such Regression. Gomez-Fernandez A. <i>et al.</i> , 2018.	Avaliar os níveis plasmáticos de certas citocinas inflamatórias, moléculas de adesão e fatores de crescimento em uma amostra de pacientes pediátricos com TEA e compará-los com os níveis de um grupo controle de crianças saudáveis.	Ensaio clínico	Os resultados sugerem diferenças que podem estar relacionadas a diferentes mecanismos fisiopatológicos no TEA. Não existe um perfil específico para a expressão de citocinas plasmáticas relevantes, moléculas de adesão ou fatores de crescimento em crianças com TEA em comparação com crianças com desenvolvimento típico. Porém, nos subgrupos ANMR e AMR, algumas das moléculas de adesão e fatores de crescimento neuronal apresentam diferenças que podem estar relacionadas à sinaptogênese.

Fonte: Os autores.

Discussão

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) e sua influência no desenvolvimento neurológico e comportamental das crianças envolvem estudos que podem incluir desregulação transcriptômica, envolvimento de proteínas centrossomas (Carriba *et al.*, 2023), distúrbios neuropsiquiátricos associados (Carriba *et al.*, 2023), genes de risco (Mandic-Maravic *et al.*, 2019) padrões de “*splicing*” genético e indicadores comportamentais precoces do TEA. As interações entre fatores genéticos ambientais (Gouder *et al.*, 2019), experiências pessoais e qualidade dos serviços de atendimento (Bejarano-Martín *et al.*, 2020) são destacadas como novos elementos-chave na compreensão e manejo do TEA. Riscos multifatoriais, relacionados a fatores genéticos e ambientais durante janelas perinatais críticas foram citados por Peries *et al.*, 2023, enfatizando que a desnutrição materna durante a gravidez pode estar associada a resultados adversos no desenvolvimento neurológico da descendência.

Fecteau *et al.*, 2023, analisaram a experiência parental de mães de crianças com TEA, destacando a alta prevalência de estresse nesse grupo. Notaram semelhanças entre o alto nível de estresse

parental e sua relação com a regulação do cortisol. Enfatizaram diferenças na identificação de quatro perfis distintos de regulação do estresse, com base na regulação diária do cortisol e na percepção do estresse parental. Por sua vez, Raya *et al.*, 2020, abordaram a utilização de aprendizado de máquina e realidade virtual para classificar crianças com TEA, com base em seus movimentos corporais. Demonstraram diferenças nos movimentos corporais dessas crianças em comparação com as crianças com desenvolvimento neurotípico, e destacaram as previsões de uso dessa tecnologia para identificar marcadores que poderiam contribuir para melhorar o diagnóstico do TEA.

De acordo com Rivard *et al.*, 2020, a aplicação do questionário para avaliar a qualidade dos serviços de cuidados integrados para famílias com portadores de TEA demonstrou ser capaz de captar as diferenças na prestação desses serviços e na satisfação das famílias com base no local onde a avaliação foi realizada. Destacaram que as famílias que tiveram seus filhos avaliados em uma clínica especializada em TEA demonstraram maior satisfação em comparação com o grupo avaliado em ambiente hospitalar.

Gomez-Fernandez *et al.* (2018) descreveram os níveis plasmáticos de citocinas em crianças com TEA comparando essas informações com a de crianças com desenvolvimento neurotípico. Os autores relataram níveis mais elevados do Fator de Crescimento Neural (NGF) no grupo de crianças com TEA em comparação com o grupo controle. No entanto, ao analisar subgrupos dentro do grupo TEA, verificaram que os níveis da Molécula de Adesão Celular Neural (NCAM) foram mais baixos e os níveis de NGF foram mais elevados no grupo de crianças com TEA. Mandic-Maravic *et al.*, 2019, pesquisaram a associação de genótipos do polimorfismo da glutatona S-transferase (GST) e tabagismo na gestação com o risco de TEA e enfatizaram que a polimórfica das glutatona S-transferases podem influenciar a suscetibilidade individual ao TEA, especialmente considerando as diferentes interações gene-ambiente específicas do estresse oxidativo.

Loyacono *et al.*, 2020, destacaram que são relevantes as condições gastrointestinais, endócrinas e da microbiota relacionadas ao TEA. Os resultados mostraram associação entre disbiose e sintomas gastrointestinais, afetando o comportamento, incluindo aumento de ansiedade e problemas de socialização. Enfatizaram que a relevância de alterações no trato gastrointestinal está ligada a um sistema imunológico e níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, afetando diretamente o cérebro e comportamentos associados ao TEA. Seguindo a linha de pensamento semelhante, Marjiniussen *et al.*, 2020, investigaram a relação da nutrição, saúde intestinal e sintomas psiquiátricos associados ao TEA destacando que a composição do microbioma intestinal tem efeitos no comportamento humano, evidenciando uma interação complexa e regulada entre o microbioma e o comportamento. Segundo esses autores, são diversas as publicações que abordam a influência mútua entre a composição do microbioma e o comportamento humano, porém, enfatizaram a necessidade de aprofundamento desses estudos.

Os artigos científicos selecionados para o presente trabalho apresentaram informações relevantes que permitem entender distintas tendências, atuais linhas de pesquisas e preocupações relacionadas ao TEA, bem como uma importante evolução e progresso na compreensão de diferentes aspectos desse distúrbio de neurodesenvolvimento. No entanto, o diagnóstico precoce e objetivo do TEA ainda permanece um desafio para os profissionais de saúde, para os portadores desse distúrbio com diagnóstico desconhecido e seus familiares.

Conclusão

O presente estudo permitiu verificar que, embora diversas pesquisas científicas busquem novos métodos de diagnóstico objetivo para o TEA, que incluem análise de material genético, relação entre distúrbios intestinais e alterações na microbiota ligados ao TEA, quantificação de padrões de movimentos repetitivos, taxa de cortisol elevada e o quanto o atendimento especializado influencia na satisfação dos familiares e responsáveis, ainda não foi possível estabelecer um método específico que consiga substituir ou reduzir a importância do diagnóstico clínico. Em suma, os métodos de diagnósticos podem ser variados, no entanto, os desafios evidenciados pelos autores são semelhantes e surgem por crítica a limitação de ferramentas de diagnóstico do TEA.

Referências

BEJARNO-MARTIN, Á., *et al* 2020. "Early Detection, Diagnosis and Intervention Services for Young Children with Autism Spectrum Disorder in the European Union (ASDEU): Family and Professional Perspectives." **Journal of autism and developmental disorders** vol. 50,9 (2020): 3380-3394. Disponível em: <doi:10.1007/s10803-019-04253-0>.

CANU, D., *et al* 2021. "Early non-social behavioural indicators of autism spectrum disorder (ASD) in siblings at elevated likelihood for ASD: a systematic review." **European child & adolescent psychiatry** vol. 30,4 (2021): 497-538. Disponível em: <doi:10.1007/s00787-020-01487-7>.

CARRIBA P., *et al* 2023. "Neurodevelopmental disorders: 2023 update." **Free neuropathology** vol. 4 4-8. 8 May. 2023. Disponível em: <doi:10.17879/freeneuropathology-2023-4701>.

FECTEAU, S., *et al* 2023. "Are all parental experiences equal?: Cluster analysis of salivary cortisol and perception of parental stress in mothers of children with autism spectrum disorder." **Research in developmental disabilities** vol. 139 (2023): 104550. Disponível em: <doi: 10.1016/j.ridd.2023.104550>.

GOMES-FERNANDES, A., *et al* 2018. "Children With Autism Spectrum Disorder With Regression Exhibit a Different Profile in Plasma Cytokines and Adhesion Molecules Compared to Children Without Such Regression." **Frontiers in pediatrics** vol. 6 264. 26 Sep. 2018. Disponível em: <doi:10.3389/fped.2018.00264>.

GOUDER, L., *et al* 2019. "Altered spinogenesis in iPSC-derived cortical neurons from patients with autism carrying de novo SHANK3 mutations." **Scientific reports** vol. 9,1 94. 14 Jan. 2019. Disponível em: <doi:10.1038/s41598-018-36993-x>.

GARCIA, R., *et al* 2021. "Survey for caregivers of people in the autism spectrum in Chile: first concerns, age of diagnosis and clinical characteristics." "Encuesta para cuidadores de personas del espectro autista en Chile: Primeras preocupaciones, edad del diagnóstico y características clínicas." **Andes pediátrica : revista Chilena de pediatría** vol. 92,1 (2021): 25-33. Disponível em: <doi:10.32641/andespediatr.v92i1.2307>.

LOYACONO, N., *et al* 2020. "Gastrointestinal, nutritional, endocrine, and microbiota conditions in autism spectrum disorder." "Problemas gastrointestinales, nutricionales, endocrinológicos y de microbiota en el trastorno del espectro autista." **Archivos argentinos de pediatría** vol. 118,3 (2020): e271-e277. Disponível em: <doi: 10.5546/aap.2020.eng.e271>.

MANDIC-MAVARIC, V., *et al* 2019. "Interaction of glutathione S-transferase polymorphisms and tobacco smoking during pregnancy in susceptibility to autism spectrum disorders." **Scientific reports** vol. 9,1 3206. 1 Mar. 2019. Disponível em: <doi:10.1038/s41598-019-39885-w>.

MARIJNISSEN, G., *et al* 2019. "Microbiom en psychiatrie: autisme als voorbeeld" [Microbiome and psychiatry: autism as an example]. **Tijdschrift voor psychiatrie** vol. 62,2 (2020): 131-140. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32141520/>.

PERIES, M., *et al* 2023. "Breastfeeding is not a risk factor for clinical severity in autism spectrum disorder in children from the ELENA cohort." **Scientific reports** vol. 13,1 816. 16 Jan. 2023. Disponível em: <doi:10.1038/s41598-022-27040-x>.

RAYA-Alcañiz, M., *et al* 2020. "Machine Learning and Virtual Reality on Body Movements' Behaviors to Classify Children with Autism Spectrum Disorder." **Journal of clinical medicine** vol. 9,5 1260. 26 Apr. 2020. Disponível em: <doi:10.3390/jcm9051260>.

RIVARD, M., *et al* 2020. "Development of a questionnaire to assess the quality of service trajectories in autism spectrum disorder from families' perspective." **Journal of applied research in intellectual disabilities: JARID** vol. 33,6 (2020): 1500-1511. Disponível em: <doi:10.1111/jar.12777>.